

Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом

Е.М.Бурмистров¹, К.Г.Краснободцев¹, Л.Р.Аветисян¹, Е.А.Сиянова¹, О.С.Медведева¹, Е.Г.Целикина¹, Н.Б.Поляков¹, А.И.Соловьев¹, А.Ю.Воронкова^{2,3}, Е.И.Кондратьева^{2,3}, С.А.Красовский⁴, В.Г.Жуховицкий^{1,5}, Е.И.Бурцева¹, Н.А.Никитенко¹, М.Ю.Чернуха¹ ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Основной причиной смерти больных муковисцидозом (МВ) являются инфекционные процессы в легких, в частности, хронические инфекции легких (ХИЛ), вызываемые различными возбудителями, среди которых выявлены доминирующие, чаще всего в виде смешанного инфицирования, – бактериями, грибами, вирусами. Данные о смешанных бактериальных и бактериально-вирусных инфекциях (БВИ), полученных из отечественных и зарубежных источников, фрагментарны и немногочисленны. В настоящее время доминирующие ассоциации возбудителей бактериальной и вирусной природы у пациентов с МВ изучены недостаточно, отсутствуют данные об их эпидемиологической значимости. **Целью** работы являлась оценка распространенности БВИ и обоснование необходимости разработки системы вирусологического мониторинга у пациентов с МВ. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили биоматериалы, полученные из дыхательных путей детей ($n = 409$) и взрослых ($n = 160$) больных МВ, обследованных в 2006–2022 гг. Исследование проводилось с помощью бактериологических, молекулярно-генетических методов (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) с обратной транскрипцией; времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization* (MALDI) *Time-Of-Flight* (TOF))). **Результаты.** Показано, что микрофлора дыхательных путей у пациентов с МВ в $2/3$ случаев является смешанной. Микрофлора легких у детей с МВ представляет собой динамичное сообщество микроорганизмов, характеризуемых большим разнообразием и изменчивостью. У взрослых больных ассоциации микроорганизмов встречаются чаще, чем у детей, но менее разнообразен состав ассоциаций. От выборки взрослых больных выделены около 40 видов бактерий (от детей – > 85 видов), среди которых преобладали неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, а также *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Aspergillus spp.* По результатам ПЦР РВ показано наличие РНК риновируса в 10 % образцов, полученных от детей, и 12,9 % – от взрослых пациентов с МВ. **Заключение.** По результатам исследования обоснована необходимость постоянного мониторинга микрофлоры легких у больных МВ, включая исследование на вирусы.

Ключевые слова: смешанные инфекции, муковисцидоз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ФОРМЕД.

© Бурмистров Е.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Бурмистров Е.М., Краснободцев К.Г., Аветисян Л.Р., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Целикина Е.Г., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Жуховицкий В.Г., Бурцева Е.И., Никитенко Н.А., Чернуха М.Ю. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496

Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis

Egor M. Burmistrov¹, Kirill G. Krasnoslobodtsev¹, Lusine R. Avetisyan¹, Ekaterina A. Siyanova¹, Olga S. Medvedeva¹, Eugenia G. Tselikina¹, Nikita B. Polyakov¹, Andrey I. Solovyev¹, Vladimir G. Zhukhovitsky¹, Anna Yu. Voronkova^{2,3}, Elena I. Kondratyeva^{2,3}, Stanislav A. Krasovskiy⁴, Elena I. Burtseva¹, Natalia A. Nikitenko¹, Marina Yu. Chernukha¹ ✉

¹ Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia

- ² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ³ Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

The main cause of death in patients with cystic fibrosis (CF) is infectious process in the lungs, in particular, chronic lung infections caused by various pathogens, most often a combination of bacteria, fungi, or viruses. Data on mixed bacterial and viral-bacterial infections from domestic and foreign sources are fragmentary and sparse. The dominant associations of bacterial and viral pathogens in patients with cystic fibrosis have not been studied properly, and data on their epidemiological significance are lacking. **The aim** of this study was to assess the prevalence of bacterial and viral infections in patients with cystic fibrosis and to substantiate the need for the development of virological monitoring. **Methods.** Biomaterials from the respiratory tract of CF patients (409 children and 160 adults with CF) examined from 2006 to 2022 were used. The study was carried out using bacteriological methods, molecular genetic methods (RT-PCR) and MALDI-TOF mass-spectrometry. **Results.** Microflora of the respiratory tract was shown to be mixed in $\frac{2}{3}$ patients with CF. The microflora of the lungs of children with CF is a dynamic community of microorganisms with high diversity and variability. In adult patients, associations of microorganisms are more common than in children, but the composition of associations is less diverse. We isolated about 40 species of bacteria from adult patients and more than 85 species from children in our sample. NFMO prevailed, including *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. Real-time PCR showed the presence of rhinovirus RNA in 10% of samples obtained from children and 12.9% from adults with cystic fibrosis. **Conclusion.** Our results indicate the need for continuous monitoring of the lung microflora in patients with CF, including testing for viruses.

Key words: mixed infections, cystic fibrosis.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The article was posted with the support of FORMED.

© Burmistrov E.M. et al., 2023

For citation: Burmistrov E.M., K Krasnoslobodtsev.G., Avetisyan L.R., Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Tselikina E.G., Polyakov N.B., Solovuyev A.I., Zhukhovitsky V.G., Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Burtseva E.I., Nikitenko N.A., Chernukha M.Yu. Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 488–496 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496

Основной причиной смерти больных муковисцидозом (МВ) являются инфекционные процессы в легких, в частности хронические инфекции легких (ХИЛ), вызываемые различными возбудителями, среди которых выявлены доминирующие, чаще всего в виде смешанного инфицирования. Благодаря культуральным, молекулярно-генетическим методам и масс-спектрометрии стало очевидно, что подавляющее большинство инфекций легких у больных МВ (молже 18 лет – > 50 %; старше 18 лет – > 80 %) вызвано ≥ 2 инфекционными агентами, часто резистентными к антибактериальной терапии, что значительно осложняет процесс лечения. В процессе одновременной колонизации инфекционными агентами дыхательных путей между микроорганизмами из различных царств, родов, видов или даже различных генотипов одного вида возникают определенного рода взаимодействия, направленные на подавление конкурента или взаимовыгодное сожительство. Например, описан антагонизм *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [1]. При совместном их культивировании *in vitro* индуцируется образование малых колоний *S. aureus* (*Small colony variant*), а также образование биопленок [2].

Меньший антагонизм проявляется при совместном культивировании *P. aeruginosa* и *Escherichia coli*. По результатам исследований взаимодействий между бактериями и грибами рода *Candida* показан их антагонизм на примере пары *P. aeruginosa* – *C. albicans* [3]. Данные о смешанных бактериальных и бактериально-вирус-

ных инфекциях (БВИ), полученные из отечественных и зарубежных источников, фрагментарны и немногочисленны. В настоящее время доминирующие ассоциации возбудителей бактериальной и вирусной природы у пациентов с МВ, проживающих на территории Российской Федерации, не изучены, а данные об их эпидемиологической значимости отсутствуют.

Целью работы явилась оценка распространенности смешанных бактериальных и БВИ-ассоциаций микроорганизмов при ХИЛ у пациентов с МВ и обоснование необходимости разработки системы вирусологического мониторинга.

Материалы и методы

На 1-м этапе (2007) изучались истории болезни детей ($n = 40$), получавших лечение в Российской детской клинической больнице – филиале Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РДКБ – филиал ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России), и детей до 18 лет ($n = 44$), наблюдаемых амбулаторно в Российском центре муковисцидоза.

На 2-м этапе (2012) исследования структуры микрофлоры обследованы госпитализированные и наблюдаемые амбулаторно дети до 18 лет ($n = 300$)

с ХИЛ из различных регионов Российской Федерации, получавшие лечение в РДКБ – филиале ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н.Ивановой» (Самара), отделении пульмонологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги» (Санкт-Петербург), детских пульмонологических отделениях Красноярска, Новосибирска, и наблюдаемые амбулаторно в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Москва). Также обследованы взрослые пациенты с МВ ($n = 100$) 18–32 лет с ХИЛ, получавшие лечение в указанном учреждении. Для выявления и идентификации микроорганизмов применялся алгоритм микробиологической диагностики ХИЛ, включающий культуральные методы идентификации, молекулярно-генетические методы и времяпролетную масс-спектрометрию с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization* (MALDI) *Time-Of-Flight* (TOF)).

На 3-м этапе (2018–2022) исследованы образцы биологического материала, полученного от детей ($n = 109$) 3–18 лет в периоды обострения и ремиссии, наблюдаемых в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» и взрослых больных МВ ($n = 60$) старше 18 лет. Биоматериалы исследовались культуральным методом идентификации, включающим посев материала на универсальные питательные (5%-ный кровяной агар) и селективные (желточно-солевой агар, среда Эндо и среда Сабуро, цетримидный агар и *Burkholderia cepacia complex* (ВСС) – селективный агар) среды. Посевы инкубировались при 35–37 °С в течение 24–48 ч. Для выявления неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (НФМО) время инкубации увеличивалось до 5–7 дней при комнатной температуре.

Идентификация микроорганизмов проводилась при помощи технологии MALDI *Biotyper*, пробоподготовка осуществлялась согласно описанию, представленному в работе *Аветисян Л.Р. и соавт.* [4]. Для идентификации НФМО, выделенных из дыхательных путей больных МВ, применялись система MALDI *Biotyper* и алгоритм микробиологической диагностики. Для выявления нуклеиновых кислот (НК) вирус-возбудителей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) с обратной транскрипцией. Образцы биоматериала (мокрота, мазки и смывы со слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки) проходили предварительную пробоподготовку согласно методическим рекомендациям «Взятие, транспортиров-

ка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» [5]. Выделение НК проводилось при помощи комплекта реагентов для выделения РНК / ДНК из клинического материала «РИБО-преп». Для выявления НК вирусов использовался набор реагентов для выявления и дифференциации специфических фрагментов НК возбудителей ОРВИ АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL – РНК респираторно-синцитиального вируса (*human Respiratory Syncytial virus – hRSv*), метапневмовируса (*human Metapneumovirus – hMpv*), вирусов парагриппа 1–4-го типов (*human Parainfluenza virus-1–4 – hPiv*), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKUI (*human Coronavirus – hCov*), риновирусов (*human Rhinovirus – hRv*), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (*human Adenovirus – hAdv*) и бокавируса (*human Bocavirus – hBov*) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационной флуоресцентной детекцией продуктов амплификации.

Результаты

По результатам изучения смешанной бактериальной инфекции у пациентов с МВ определена распространенность различных ассоциаций микроорганизмов. Микробные ассоциации выявлены у 67,5 % госпитализированных и 63,6 % амбулаторных больных, т. е. соотношение микробных ассоциаций у госпитализированных и амбулаторных больных было практически сходным. Однако ассоциации из 2 культур, которые в 35,3 % случаев представляли сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus*, наблюдались у 60,7 % амбулаторных и 40,7 % госпитализированных больных, но представляли собой сочетание из разнообразных культур:

- *P. aeruginosa* и *S. aureus* – 18,2 %;
- *P. aeruginosa* и ВСС – 9,1 %;
- *P. aeruginosa* и *Ochrobactrum anthropi* – 9,1 %;
- *P. aeruginosa* и *Pseudomonas fluorescens* – 9,1 %;
- ВСС и грибы рода *Candida* – 9,1 %;
- *Staphylococcus epidermidis* и грибы рода *Candida* – 9,1 %;
- *O. anthropi* и грибы рода *Candida* – 9,1 %.

Ассоциации из 3–5 культур высевались одновременно у 59,3 % госпитализированных и 39,3 % амбулаторных больных ($p > 0,05$).

В составе микробных ассоциаций, состоящих из 3 микроорганизмов, выделенных от госпитализированных больных, *P. aeruginosa* выявлена в 54,5 % случаев, *S. epidermidis* – в 45,4 %, *S. aureus* – в 36,4 %, грибы рода *Candida* – в 36,4 %, ВСС – в 27,2 %, *Stenotrophomonas maltophilia* и *O. anthropi* – 9,1 % случаев.

На 2-м этапе исследования при применении алгоритма диагностики [6] у детей и взрослых выявлены разнообразные ассоциации микроорганизмов разных видов.

В состав ассоциаций микроорганизмов, колонизирующих легкие больных МВ детей указанной выборки, входило от 2 до 6 видов бактерий. Например, ассоциации из 6 бактерий были представлены *S. aureus* – *P. aeruginosa* – *C. albicans* – *Aeromonas*

caviae – *Pseudomonas oryzihabitans* – *Acinetobacter junii* и *S. aureus* – *P. aeruginosa* – *Achromobacter xylosoxidans* – *BCC* – *Acinetobacter lwoffii* – *Candida spp.* При этом преобладают ассоциации *S. aureus* и НФМО, широко распространенные в окружающей природной среде (*Pseudomonas spp.*, *Achromobacter spp.*, *Sphingomonas spp.*, *Chryseomonas spp.* и др.). Встречались также ассоциации *S. aureus* с энтеробактериями *S. aureus* – *E. coli* – *Klebsiella spp.*, *S. aureus* – *Citrobacter braakii*. Более сложные ассоциации обусловлены одновременным присутствием в мокроте у детей золотистого стафилококка, НФМО, энтеробактерий и грибов, например: *S. aureus* – *S. maltophilia* – *Klebsiella spp.* – *E. coli* – *Chryseobacterium joostei*, *B. cenocepacia* – *P. aeruginosa* – *S. aureus* – *Proteus spp.* – *C. albicans*. Также выявилась ассоциация из редко встречающихся микроорганизмов, например: *Arthrobacter aurescens* – *Delftia acidovorans* – *Comamonas aquatica*. Часто выделялись ассоциации, в которые входили ≥ 2 видов бактерий рода *Pseudomonas*: *P. aeruginosa* – *P. oryzihabitans*, *P. putida* – *P. koreensis*, *P. monteilii* – *P. fulva* – *P. aeruginosa* и *P. poae* – *P. koreensis*. В целом у детей с МВ в составе разных ассоциаций выявлено > 85 видов бактерий.

По результатам мониторинга ХИЛ показано, что кроме классических патогенов (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* и *BCC*), которые могут быть причиной ХИЛ, в течение 3 лет выявлялась также *S. maltophilia*, 2 лет – *Klebsiella oxytoca*, 1 года 3 мес. – *E. coli*, 1 года – *Proteus spp.*, 6 мес. – *Aspergillus spp.*, которые также могут быть причиной ХИЛ у детей с МВ.

При изучении смешанной бактериальной инфекции легких у взрослых пациентов с МВ выявлено, что ассоциации также представлены преимущественно ≥ 3 видами бактерий. У взрослых среди микробов, входящих в ассоциации, преобладают НФМО. При этом несмотря на то, что у взрослых больных по сравнению с детьми чаще встречаются ассоциации микроорганизмов, однако микрофлора легких у взрослых больных МВ менее разнообразна и, соответственно, менее разнообразен состав ассоциаций. От взрослых больных выборки выделено около 40 видов бакте-

рий (от детей – > 85 видов), среди которых преобладали НФМО – *BCC*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *S. maltophilia*, а также *S. aureus*, *C. albicans* и *Aspergillus spp.* По результатам микробиологического мониторинга показано, что у взрослых больных МВ микрофлора легких не обладает такой же изменчивостью, как у детей и характеризуется относительным постоянством. Например, по результатам 3-летнего мониторинга установлено, что ассоциация из 4 возбудителей *B. cenocepacia* – *S. aureus* – *S. epidermidis* – *Candida spp.* являлась причиной ХИЛ. При этом в некоторых случаях наблюдался высев транзитного микроорганизма, который при повторном исследовании мокроты уже не определялся. Например, по результатам мониторинга в течение 2 лет показано, что в начале высеивалась *S. maltophilia*, а через 1–2 года – только «основные» (доминирующие) бактерии *A. xylosoxidans* – *S. aureus* – *Candida spp.*, которые были причиной ХИЛ у данного пациента. Показано также, что на протяжении 3 лет у пациента наблюдалась ХИЛ, вызванная ассоциацией *P. aeruginosa* – *S. aureus* – *Candida spp.*, но при промежуточных посевах мокроты выделялись *Klebsiella pneumoniae* – *Raoultella terrigena* и *E. coli*, которые в дальнейшем не определялись. Возможно, однократный высев обусловлен или антагонистическими взаимоотношениями между уже установившейся микрофлорой или антибактериальной терапией, при которой элиминируются вновь внедрившиеся чувствительные бактерии, а адаптированные и резистентные к антибактериальным препаратам бактерии остаются.

На 3-м этапе исследования подтверждено, что у пациентов с МВ моложе 18 лет отмечается большее разнообразие ассоциаций микроорганизмов – бактерий и грибов, полученных при культуральном исследовании и последующей идентификации с применением системы MALDI Biotyper. Доминирующей ассоциацией являлось сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus*, последний микроорганизм также входил в состав большей части выявленных ассоциаций (рис. 1).

У взрослых пациентов с МВ доминирующей ассоциацией также является *P. aeruginosa* и *S. aureus*, однако

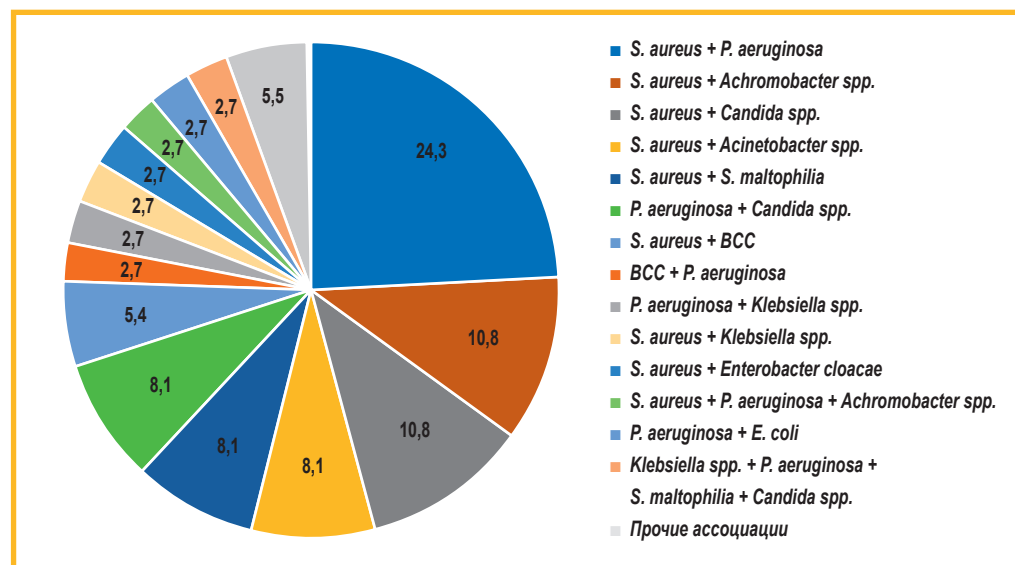


Рис. 1. Частота ассоциаций различных бактерий, выделенных из биоматериала, полученного у детей с муковисцидозом ($n = 109$); %
Figure 1. The frequency of associations of various bacteria isolated from the biomaterial of children with cystic fibrosis ($n = 109$); %

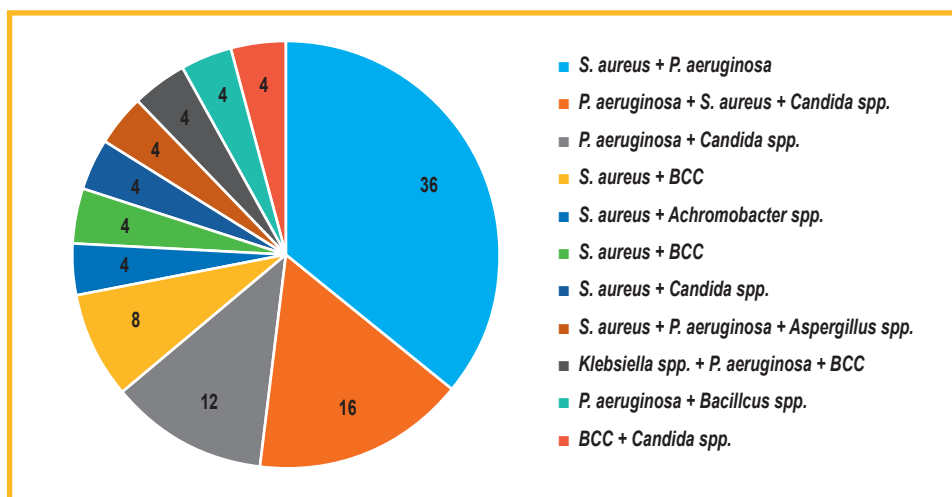


Рис. 2. Частота ассоциаций различных бактерий, выделенных из биоматериала, полученного от взрослых больных муковисцидозом ($n = 60$); %
Figure 2. The frequency of associations of various bacteria isolated from the biomaterial of adults with cystic fibrosis ($n = 60$); %

следует отметить увеличение массовой доли ассоциаций микроорганизмов, имеющих в своем составе ВСС, грибы рода *Candida* и *Aspergillus*. Относительно меньшая частота выявления ВСС у детей с МВ объясняется совершенствованием системы эпидемиологического надзора за данной инфекцией, в то время как взрослые пациенты были инфицированы ранее (рис. 2).

Истинная заболеваемость вирусными инфекциями среди больных МВ, вероятно, недооценена по нескольким причинам – редкое использование ПЦР для выявления вирусных инфекций, недостатки используемых тест-систем, а также тот факт, что симптомы во время вирусной инфекции наблюдаются не у всех пациентов.

По данным исследователей из США показано, что наиболее часто идентифицируемыми вирусными патогенами у пациентов с МВ являются респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус человека (*human rhinovirus* – HRV), вирусы гриппа типов А и В и парагриппа – все они принадлежат к семействам РНК-вирусов. Сообщается также, что около 40 % детей с МВ госпитализируются в какой-то момент по поводу тяжелых респираторных инфекций, при этом респираторные вирусы с преобладанием РСВ были идентифицированы у 50 % госпитализированных пациентов.

По результатам ПЦР РВ показано наличие РНК риновируса в 10 % образцов, полученных от детей, и 12,9 % образцов, полученных от взрослых с МВ.

Таблица 1
Результаты микробиологического исследования у пациентов моложе 18 лет ($n = 109$)

Table 1
Results of microbiological examination in patients under 18 years of age ($n = 109$)

Возбудители (ассоциации бактерий)	Доля общего числа образцов, %	Выявленные РНК вирусы
<i>S. aureus</i>	6	HRV
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3,5	HRV
<i>Staphylococcus heamoliticus</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>	0,5	HRV

Примечание: HRV (*human rhinovirus*) – риновирус человека.

Весь материал, подлежащий микробиологическому и вирусологическому исследованию, получен от пациентов во время обострения ХИЛ. Результаты микробиологического исследования биоматериалов от детей и взрослых представлены в табл. 1, 2.

По данным табл. 1, 2 продемонстрировано, что как при моноинфекции, вызванной *S. aureus* или *P. aeruginosa*, так и в случае смешанной инфекции выделялся риновирус (HRV). При этом можно предположить, что обострение ХИЛ у детей может быть связано с вирусной инфекцией только в 10 %, а у взрослых – в 12,9 % случаев.

Обсуждение

Смешанная инфекция представляет собой значительно большую проблему для врачей, чем моноинфекция, т. к. трудно поддается лечению и способствует постепенному ухудшению функции легких.

Входящие в ассоциации бактерии могут стать причиной выработки факторов патогенности бактериями. Например, выявлено, что вырабатываемые *S. aureus* субстанции являются причиной усиления выработки синегнойной палочкой 4 факторов патогенности: LasB, рамнолипида, токсинов 3-й сигнальной системы и феназинов, которые вызывают повреждение легочной ткани и усиленное воспаление [7]. Другим примером является взаимное усиление выработки факторов патогенности *P. aeruginosa* и BCC, имеющих

Таблица 2
Результаты микробиологического исследования у пациентов старше 18 лет ($n = 60$)

Table 2
Results of microbiological examination in patients older than 18 years ($n = 60$)

Возбудители (ассоциации бактерий)	Доля общего числа образцов, %	Выявленные РНК вирусы
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	7	HRV
<i>P. aeruginosa</i>	2,9	HRV
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Candida</i> spp.	3	HRV

Примечание: HRV (*human rhinovirus*) – риновирус человека.

похожую систему кворум-сенсинга [8]. Кроме того, микроорганизмы, в т. ч. транзитные, входящие в состав ассоциаций, могут быть источником мобильных генетических элементов, передающихся с помощью горизонтального переноса генов, что способствует формированию резистентных клонов.

Хроническая смешанная инфекция легких является динамическим процессом. В большинстве случаев ХИЛ с доминированием какого-либо одного или двух видов характеризуется перемежающимися высевами других видов бактерий. Например, по результатам мониторинга в течение 1 года с 5-кратным посевом биоматериала показано, что с постоянно выделяющимся *S. aureus* при каждом посеве выделялись разные виды НФМО (*Comamonas testosteronii*, *Wautersiella falsenii*, *P. aeruginosa*, *A. junii*, *Pseudomonas putida*) и *Enterobacter cloacae*. Другим примером изменчивости микрофлоры легких у детей, больных МВ, является результат мониторинга в течение 1 года. При 5-кратном посеве биоматериала показано, что при каждом посеве выделялись разные ассоциации бактерий:

- 1-й – *P. aeruginosa* – *E. coli*;
- 2-й – *A. pittii* – *C. gilenii*;
- 3-й – *C. indologenes* – *E. coli*;
- 4-й – *S. aureus* – *Elizabethkingia miricola*;
- 5-й – *K. pneumonia* – *E. cloacae*.

При посеве мокроты с интервалом в 1,5 мес. также показана изменчивость микрофлоры за короткий промежуток времени, при этом ассоциация из *S. aureus* – *Acinetobacter tjernbergiae* сменилась ассоциацией, состоящей из 5-и видов бактерий: *S. aureus* – *S. maltophilia* – *Klebsiella spp.* – *E. coli* – *Chriseobacterium joostei*.

Таким образом, микрофлора легких у детей, больных МВ, представляет собой динамичное сообщество микроорганизмов, характеризуемых большим разнообразием и изменчивостью микрофлоры. Такая изменчивость может быть причиной постоянного иммунного ответа на внедрившийся новый возбудитель, что, в свою очередь, может привести к обострению хронического воспалительного процесса. Смешанные ХИЛ имеют важное клиническое и эпидемиологическое значение. Известно, что нередко случаи проявления синергизма между возбудителями ХИЛ, что сопряжено с более тяжелым течением заболевания и сравнительно худшим прогнозом. Данный вид взаимодействия описан на примере смешанной инфекции легких, вызванной ассоциацией мукоидного варианта *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. xyloxydans* и *Mycobacterium abscessus* [6]. В 2001 г. описано увеличение продукции факторов вирулентности ВСС в присутствии *P. aeruginosa* [9]. Данные исследования свидетельствуют о том, что при проведении микробиологического мониторинга у пациентов с МВ необходимо принимать во внимание состав микробиома респираторного тракта в целом, без выделения исключительно доминирующих возбудителей ХИЛ, поскольку на клиническую картину и прогноз в отношении как ухудшения, так и улучшения может влиять вид взаимодействия микроорганизмов, при этом наличие некоторых из них в составе микробной ассоциации можно рассматривать как прогностический признак.

Преобладающие ассоциации микроорганизмов меняются со временем, при этом требуется постоянное наблюдение и изучение для определения адекватной тактики профилактики и лечения, для чего в системе эпидемиологического надзора за ХИЛ предусмотрена система микробиологического мониторинга. Роль вирусов в этиологии ХИЛ изучена гораздо меньше, чем обоснована необходимость вирусологического мониторинга при проведении эпидемиологического надзора за ХИЛ.

Смешанные БВИ в литературе освещаются меньше, чем смешанные бактериальные инфекции, однако описана возможность ряда вирусов, таких как РСВ, стимулировать рост биопленок бактерий-возбудителей ХИЛ. Так, *M.R. Kiedrowski et al.* это показано на примере *S. aureus*: при инфицировании эпителия дыхательных путей РСВ отмечено достоверное ускорение роста биопленки, подтвержденное при помощи конфокальной микроскопии [10]. Вирусы, изначально поражающие верхние дыхательные пути и вызывающие ринит и ларингит, в отсутствие адекватного лечения у больного МВ могут спровоцировать бронхолит и пневмонию.

Несмотря на низкую частоту выявления РНК вирусов-возбудителей ОРВИ, обоснована необходимость проведения совмещенного микробиологического и вирусологического мониторинга на большем числе пациентов, что позволит не только получить объективные данные о распространенности БВИ у пациентов с МВ, их эпидемиологической и клинической значимости, но и расширить алгоритм диагностики ХИЛ.

Благодаря полученной в ходе исследования информации возможно усовершенствовать алгоритм диагностики ХИЛ у больных МВ, расширив этиологическую диагностику обострений за счет применения молекулярно-биологических методов, а именно – мультиплексной тест-системы для ПЦР РВ на определение РНК-содержащих вирусов-возбудителей ОРВИ.

Заключение

Таким образом, дыхательные пути у больного МВ являются сложной экологической системой, представляющей собой гетерогенное сообщество, часто в ассоциации с различными бактериями и грибами, но может включать и вирусы. В связи с тем, что в 10 % случаев обострение ХИЛ у детей и в 12,9 % случаев – у взрослых связано с вирусной инфекцией, необходимо в алгоритм этиологической диагностики обострений включить обследования на вирусы-возбудители ОРВИ, что особенно актуально при текущей распространенности SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Corona Virus 2*).

В детском возрасте микрофлора легких у больных МВ является более разнообразной и динамичной, однако с возрастом это разнообразие исчезает, устанавливается и начинает доминировать микрофлора, специфическая для данного заболевания и конкретного больного, что указывает на необходимость постоянного мониторинга микрофлоры легких у больных

МВ. При назначении антибактериальной терапии во время обострений у больных МВ необходимо учитывать результаты микробиологического исследования микрофлоры дыхательных путей. Сложные синергические и антагонистические взаимоотношения ассоциантов, возможно, являются одним из факторов, определяющим обострение инфекционного процесса.

Литература

1. Mashburn L.M., Jett A.M., Akins D.R., Whiteley M. Staphylococcus aureus serves as an iron source for Pseudomonas aeruginosa during in vivo coculture. *J. Bacteriol.* 2005; 187 (2): 554–566. DOI: 10.1128/JB.187.2.554-566.2005.
2. Mitchell G., Séguin D.L., Asselin A.E. et al. Staphylococcus aureus sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to Pseudomonas aeruginosa 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 33. DOI: 10.1186/1471-2180-10-33.
3. Doing G., Koeppen K., Occipinti P. et al. Conditional antagonism in co-cultures of Pseudomonas aeruginosa and Candida albicans: An intersection of ethanol and phosphate signaling distilled from dual-seq transcriptomics. *PLoS Genet.* 2020; 16 (8): e1008783. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008783.
4. Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; (2): 70–79. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1901_8_avetisyan.pdf
5. Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. М.; 2021. Доступно на: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf
6. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 312–316. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/algorithm-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-hronicheskoy-infektsii-lyogkih-u-bolnyh-mukovistsidozom?ysclid=lionrjfsdc41788035>
7. Hotterbeekx A., Kumar-Singh S., Goossens H., Malhotra-Kumar S. In vivo and In vitro Interactions between Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus spp. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 106. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00106.
8. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция Burkholderia cepacia у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2012; (4): 93–98. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755>
9. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A. et al. Changing epidemiology of the respiratory Bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 390–400. DOI: 10.1378/chest.15-0676.
10. Kiedrowski M.R., Gaston J.R., Kocak B.R. et al. Staphylococcus aureus biofilm growth on cystic fibrosis airway epithelial cells is

enhanced during respiratory syncytial virus coinfection. *mSphere.* 2018; 3 (4): e00341-18. DOI: 10.1128/mSphere.00341-18.

Поступила: 20.12.22
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Mashburn L.M., Jett A.M., Akins D.R., Whiteley M. Staphylococcus aureus serves as an iron source for Pseudomonas aeruginosa during in vivo coculture. *J. Bacteriol.* 2005; 187 (2): 554–566. DOI: 10.1128/JB.187.2.554-566.2005.
2. Mitchell G., Séguin D.L., Asselin A.E. et al. Staphylococcus aureus sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to Pseudomonas aeruginosa 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 33. DOI: 10.1186/1471-2180-10-33.
3. Doing G., Koeppen K., Occipinti P. et al. Conditional antagonism in co-cultures of Pseudomonas aeruginosa and Candida albicans: An intersection of ethanol and phosphate signaling distilled from dual-seq transcriptomics. *PLoS Genet.* 2020; 16 (8): e1008783. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008783.
4. Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. [Application of modern methods in microbiological diagnosis of chronic infection of lungs in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2019; (2): 70–79. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1901_8_avetisyan.pdf (in Russian).
5. Domonova E.A., Tvorogova M.G., Podkolzin A.T. et al. [Collection, transportation, storage of biological material for PCR diagnostics: guidelines]. Moscow; 2021. Available at: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf (in Russian).
6. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. [Microbiological diagnosis algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; 16 (4): 312–316. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algorithm-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-hronicheskoy-infektsii-lyogkih-u-bolnyh-mukovistsidozom?ysclid=lionrjfsdc41788035> [Accessed: March 28, 2023] (in Russian).
7. Hotterbeekx A., Kumar-Singh S., Goossens H., Malhotra-Kumar S. In vivo and In vitro Interactions between Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus spp. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 106. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00106.
8. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. [Burkholderia cepacia persistence in mucoviscidosis patients]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; (4): 93–98. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> (in Russian).
9. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A. et al. Changing epidemiology of the respiratory Bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 390–400. DOI: 10.1378/chest.15-0676.
10. Kiedrowski M.R., Gaston J.R., Kocak B.R. et al. Staphylococcus aureus biofilm growth on cystic fibrosis airway epithelial cells is enhanced during respiratory syncytial virus coinfection. *mSphere.* 2018; 3 (4): e00341-18. DOI: 10.1128/mSphere.00341-18.

Received: December 20, 2023
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Бурмистров Егор Михайлович – научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chetusha2006@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6592-8331>)

Egor M. Burmistrov, Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: chetusha2006@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6592-8331>)

Красноблудцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Федерального государст-

венного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: kkg_87@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>)

Kirill G. Krasnoblodtsev, Researcher, Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: kkg_87@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>)

Аветисян Лусине Ремуальдовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного

академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Lusine R. Avetisyan, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Сиянова Екатерина Алексеевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: hal-katy@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3826-3733>)

Ekaterina A. Siyanova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: hal-katy@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3826-3733>)

Медведева Ольга Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: olgamedw.olga@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1988-7775>)

Olga S. Medvedeva, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: olgamedw.olga@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1988-7775>)

Целикина Евгения Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: geshka90@mail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7070-9272>)

Eugenia G. Tselikina, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: geshka90@mail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7070-9272>)

Поляков Никита Борисович – научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Nikita B. Polyakov, Researcher, Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Соловьев Андрей Иванович – д. б. н., научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-74-22; e-mail: dronnias@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7389-6157>)

Andrey I. Soloviyev, Doctor of Biology, Researcher, Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 190-74-22; e-mail: dronnias@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7389-6157>)

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Жуховицкий Владимир Григорьевич – к. м. н., заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры биохимии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Vladimir G. Zhukhovitsky, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; Associate Professor, Department of Biochemistry and Immunopathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia tel.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Бурцева Елена Ивановна – д. м. н. руководитель, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Elena I. Burtseva, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Никитенко Наталья Анатольевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной микробиологии, заведующая медицинским отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: nanthalia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5829-744X>)

Natalia A. Nikitenko, Candidate of Biology, **Senior Researcher at Cell Microbiology Laboratory, Head of the Medical Department**, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: nanthalia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5829-744X>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Участие авторов

Бурмистров Е.М. — дизайн бактериологического и вирусологического исследования, сбор и анализ данных, написание статьи.

Краснослободцев К.Г., Бурцева Е.И., Никитенко Н.А. — проведение вирусологического исследования, интерпретация и анализ полученных результатов,

Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. — разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных, написание статьи.

Сиянова Е.А., Медведева О.С., Целикина Е.Г. — выполнение микробиологических исследований, сбор данных и интерпретация результатов.

Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б., Соловьев А.И. — идентификация микроорганизмов, анализ данных.

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А. — разработка концепции исследования, анализ данных, написание статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Burmistrov E.M. — design of bacteriological and virological assays, data collection and analysis, writing the article.

Krasnoslobodtsev K.G., Burtseva E.I., Nikitenko N.A. — conducting the virological assay, interpretation and analysis of the results,

Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. — development of the design and concept of the study, data analysis, writing the article.

Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Tselikina E.G. — conducting the microbiological assays, data collection and interpretation of results.

Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B., Solovyov A.I. — identification of microorganisms, data analysis.

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A. — development of the study concept, data analysis, writing the article.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.